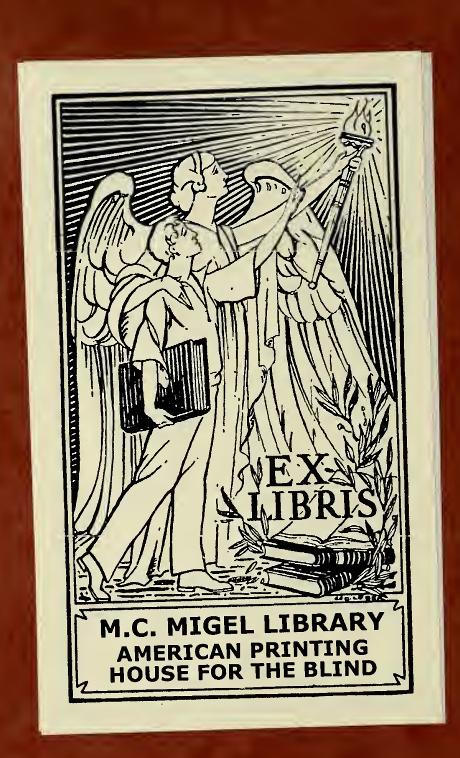
SCHWANGERSCHAFTSHEMERALOPIE
UND A-VITAMIN

A. Juhasz-Schaffer

NIGHT-BLINDNESS IN PREGNANCY
AND VITAMIN A


EX LIBRIS
M.C. MIGEL LIBRARY
AMERICAN PRINTING
HOUSE FOR THE BLIND

krankhafter Befund an anderen Kerngebieten läßt sich — wie bei Fall 1 — auch hier *nicht* nachweisen.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß es sich bei beiden klinischen Beobachtungen um enorme Blutzuckererhöhungen handelt, wie sie sonst nur bei dem Coma diabeticum gefunden werden. Bei beiden Kranken ist weder klinisch noch pathologisch-anatomisch Anhalt für einen pankreatogenen Diabetes mellitus zu erheben, insbesondere ist keine Acidose nachweisbar. Beide Beobachtungen ergeben objektiv krankhafte Veränderungen des Nucleus paraventricularis, ohne daß am Boden des 4. Ventrikels oder am dorsalen Vaguskern ein pathologischer Befund zu erheben ist. Ebensowenig sind Kleinhirn und Hypophyse krankhaft verändert.

Im Fall 1 handelt es sich um eine frische apoplektische Blutung im Nucleus paraventricularis bei einer gleichzeitig auftretenden enormen Hyperglykämie und Glykosurie. Die Beobachtung 2 zeigt einen Kranken mit der typischen Vorgeschichte der extrainsulären Glykosurie, der während der klinischen Beobachtung extrem hohe Blutzuckerwerte bei wechselnder Glykosurie ohne Acidose aufweist, ohne daß ein echter Diabetes mellitus vorliegt. Hier ergibt die mikroskopische Hirnuntersuchung neben frischen — letal entstandenen — Blutungen im Nucleus paraventricularis ältere degenerative Veränderungen und Gefäßerweiterungen.

Bei beiden Beobachtungen handelt es sich um vasculäre Erkrankungen, die die Kernschädigung bedingen.

Unter Berücksichtigung der anfangs aufgeführten Forschungsergebnisse, die durch das Tierexperiment gewonnen wurden, erscheint auf Grund der vorliegenden klinischen und pathologisch-anatomischen Beobachtungen der Schluß berechtigt, daß auch beim Menschen den Kerngebieten des Diencephalon — besonders dem *Nucleus paraventricularis* — eine wesentliche zentrale Bedeutung für die extrainsuläre Hyperglykämie und Glykosurie zukommt.

Herrn Prof. W. KOCH sei an dieser Stelle für die Förderung der pathologisch-anatomischen und mikroskopischen Arbeit in seinem Institut mein Dank ausgesprochen.

Literatur: [1] B. NAUNYN, Der Diabetes mellitus. Wien: Hölder 1898. — [2] CLAUDE BERNARD, Leçons (Cours du semestre d'hiver 1854/55), S. 289. — [3] TH. BRUGSCH, HORSTERS u. SELIG, Diabetes mellitus und seine Behandlung. KRAUS-BRUGSCH, Spez. Pathologie und Therapie innerer Krankheiten **11**, 37—146. — [4] K. DRESEL, Erkrankungen des vegetativen Nervensystems. KRAUS-BRUGSCH **10**/3, 1—182. — [5] DRESEL u. LEWY, Berl. klin. Wschr. **1921**, 27. — [6] F. UMBER, Ernährung und Stoffwechselkrankheiten. Berlin-Wien 1925. S. 169—171, 198. — [7] BRUGSCH, DRESEL u. LEWY, Z. exper. Path. u. Ther. **21** (1920) — Z. exper. Med. **25** (1921). — [8] H. SPATZ, Physiologie und Pathologie der Stammganglien. BETHE, BERGMANN, EMBDEN, ELLINGER, Handb. d. norm. u. path. Physiol. **10**, 318—417 (1927). — [9] DE JAEGHER u. VAN BOGAERT, C. r. Soc. Biol. Paris **118**, 1035 (1935). — [10] ADLERSBERG u. FRIEDMANN, Z. exper. Med. **93**, 316 (1934). — [11] U. BORGHETTI, Sperimentale **89**, 560 (1935). — [12] W. R. HESS, Arch. f. Psychiatr. **104**, 548 (1936). — [13] R. W. BARRIS u. W. R. INGRAM, Amer. J. Physiol. **114**, 555 (1936). — [14] R. L. CROUCH u. W. H. ELLIOTT, Amer. J. Physiol. **115**, 245 (1936). — [15] J. CAMUS, J. GOURNAY et LE GRAND, Presse méd. **33**, 249 (1925). — [16] CAMUS u. ROUSSY, C. r. Soc. Biol. Paris **75** (1913). — [17] SCHARRER u. R. GAUPP, Z. Neur. **148**, 766 (1933). — [18] E. SCHARRER, Frankf. Z. Path. **47**, 134 (1934). — [19] R. GAUPP u. SCHARRER, Z. Neur. **153**, 327 (1935). — [20] F. H. LEWY u. F. K. GASSMANN, Amer. J. Physiol. **112**, 504 (1935). — [21] F. UMBER u. ROSENBERG, Z. klin. Med. **100**, 655 (1924). — [22] ROSENBERG u. MEYER, Dtsch. med. Wschr. **1925 I**, 935.

SCHWANGERSCHAFTSHEMERALOPIE UND A-VITAMIN.

Von

A. JUHÁSZ-SCHÄFFER, Milano.

Im Jahre 1923 haben BIRNBACHER und KLAFTEN bei einer großen Anzahl von untersuchten Schwangeren in 9 Fällen Hemeralopie nachgewiesen, die meistens in der Frühlingszeit aufgetreten ist. Bei diesen Untersuchungen wurde als Ursache dieser Störung des Dämmerungssehens der Mangel an A-Vitamin noch nicht erkannt, was deshalb auch schon eigenartig erscheint, da eben BIRNBACHER in einen späteren im Jahre 1927 veröffentlichten Untersuchungen sogar den Namen Mangelhemeralopie geprägt hat.

Eine Fortsetzung und Ergänzung dieser Untersuchungen bedeuten die von EDMUND und CLEMMESEN 1936 mitgeteilten Beobachtungen. Schon im Jahre 1925 haben MOLLER und EDMUND eine Methode ausgearbeitet, bei welcher mittels photometrischer Gläser die Unterschiedsschwelle bestimmt wird. Es soll sich bei dieser Untersuchungsmethode vorzüglich um eine abgekürzte, aber verläßliche Adaptationsprüfung handeln. Mit dieser Methode, die ähnliche Werte wie der Förstersche Photometer gibt, haben EDMUND und CLEMMESEN in den letzten Jahren eine Anzahl von schwangeren Frauen untersucht, die Gestationskomplikationen aufwiesen. Etwa bei der Hälfte dieser Frauen zeigte sich eine Adaptationsstörung, ebenso bei Fällen mit protrahierter Hepatitis, deren Ernährung durch vieles Erbrechen stark gestört wurde. Alle Kranken wurden mit A-Vitaminen per os und parenteral behandelt. Diese Untersuchungen führten EDMUND und CLEMMESEN zu der Schlußfolgerung, daß bei Schwangerschaftskomplikationen die Vitaminresorption gestört wird.

Meine Untersuchungen, die ich, von den Mitteilungen BIRNBACHERS veranlaßt, vor mehreren Jahren begann — und deren Ergebnisse auch in extenso erscheinen werden — beziehen sich auf ein relativ kleines Untersuchungsmaterial von 38 Fällen. Alle sind Schwangerschaftsfälle. 16 unter diesen Schwangeren wiesen keine pathologischen Begleitsymptome auf, nur waren sie alle besonders arme, schlecht ernährte und stark körperlich arbeitende Frauen. Die übrigen Frauen zeigten folgende Begleitsymptome: 4 Fälle von habituellem Abortus (die in bezug zu anderen Problemen von uns mehrfach untersucht worden sind), 8 Fälle von Hyperemesis gravidarum und 6 Fällen von Schwangerschaftsnephritis.

Die Untersuchungen wurden mit dem Birch-Hirschfeldschen Fünfpunktadaptometer durchgeführt. Beide Augen der Patientinnen wurden erst 10 Minuten auf einem 10° großen Feld bei 3000 Lux helladaptiert. Überführt in das Dunkelzimmer wurde nach einer halben Minute die Anfangsreizschwelle bestimmt, um dann in jeder 5. Minute eine weitere Bestimmung vorzunehmen; in der 30. Minute wurde endlich die letzte, die Endreizschwelle bestimmt. Um einen Vergleich zu ermöglichen, wurde bei einer Anzahl von normalen Individuen im Alter von 20—40 Jahren, aus beiden Geschlechtern, in verschiedenen Jahres- und Tageszeiten, die Empfindlichkeit gemessen und, wie bei den schwangeren Frauen, die Adaptationsbreite bestimmt. Die Untersuchungen wurden stets am Morgen, fast oder ganz nüchtern vorgenommen; als erlaubte Nahrung wurde nur schwarzer Kaffee mit etwas Weißbrot zugelassen. Milch und Butter waren dagegen verboten. Die Kurven normaler Augen alle zusammen aufgezeichnet, ergaben einen breiten Streifen; die im Bereiche dieses Streifens gelegenen Werte haben wir im Laufe unserer Untersuchungen als normal erachtet. Unterhalb dieses Streifens gelegene Werte wurden dagegen als subnormal bis pathologisch bezeichnet.

Bekanntlich wird die zwischen Anfangs- und Endempfindlichkeit sich ergebende Höhe Adaptationsbreite genannt. Auch bei normalen, gesunden Individuen zeigte sich eine wenn auch nicht beträchtliche Schwankung der Adaptationsbreite, deren Höhe auch bei der gleichen Person Schwankungen unterstellt ist.

Bei Störungen der Dunkeladaptation war die Anfangsempfindlichkeit stets erniedrigt, die Adaptationsbreite abgeflacht. In 9 Fällen haben wir eine derartige Beeinträchtigung des Dämmerungssehens nachweisen können. Hierher gehören 2 Fälle normaler Schwangerschaften ohne Komplikationen, 2 Fälle von Schwangerschaftsnephritis, 2 Fälle von habituellem Abortus und 3 Fälle Hyperemesis gravid. In einem Falle der normalen Schwangerschaft, ebenso in beiden Fällen des habituellen Abortus war die Anfangsempfindlichkeit nur ganz wenig gesunken. In allen übrigen Fällen ging der Empfindlichkeitsanstieg von einer Reizschwelle aus, die stark unterhalb des Normalen lag. Charakteristisch für alle 9 Fälle gemeinsam war die Herabsetzung des Reizzuwachses, als eine Adaptationsverminderung, die sich in einer enormen Abflachung des graphischen Kurve kundgab. Der Durchschnittswert der Endempfindlichkeit zeigte eine Verminderung etwas



über $^1/_3$ des Normalwertes, mit einer Variation der Werte zwischen $^1/_2$ bis über $^1/_4$, was schon beträchtliche Orientierungsstörungen verursachte. Die meisten dieser Fälle wurden mehrmals in größeren Zeitabständen untersucht. Eine pathologische Senkung der Adaptationsfähigkeit wurde bei 7 Fällen in den Monaten Februar—April—Mai nachgewiesen, nur zwei Fälle von Hyperemesis gravid. traten im Monat Oktober bzw. Dezember auf.

Gleichzeitig mit der Lichtsinnprüfung wurde bei jeder Patientin 2mal auch die quantitative Bestimmung des A-Vitamins bzw. des Carotins mit der Methode Carr-Price — nach Angaben VAN EEKELENS — vorgenommen, und zwar immer am Morgen nüchtern, bevor noch die alimentäre Zunahme der Lovibondwerte das Resultat hätte stören können. In jedem Falle der Adaptationsstörung war der A-Vitaminspiegel unter dem normalen Lovibond-Einheit-Blau-Minimalwert von 1,2 (bezogen auf 10 ccm Serum) und einen Lovibond-Einheit-Gelb-Minimalwert von 3,1. Niemals war dagegen ein vollständiges Fehlen der Werte beobachtet. Diese Werte erreichten dagegen den normalen Standard bzw. überragten sie diesen meistens, sobald die Patientinnen Lebertran bzw. Weizenöl erhalten haben.

Eine besondere Aufmerksamkeit verdienen unsere Fälle von habituellem Abortus. Wir haben vor etwa 10 Jahren unsere Arbeiten über das E-Vitamin begonnen und waren die ersten, die dieses Vitamin in die Therapie eingeführt haben. Im Jahre 1930 habe ich zum erstenmal über erfolgreiche Versuche, die Fälle von habituellem Abortus mit Weizenölgaben zu heilen, berichtet. Fast gleichzeitig mit meinen Versuchen hat VOGT-MÖLLER bei Tieren das Weizenöl gegen Abortus mit Erfolg verabreicht. Bei unseren 2 Fällen von habituellem Abortus mit subnormaler Adaptation ergab sich die interessante Tatsache, daß durch Weizenölzufuhr, die zu einem ungestörten Austragen der Frucht geführt habe, auch die Sehstörung einige Tage nach Beginn der Weizenöltherapie, behoben wurde. Es wurde täglich 3mal 1 Eßlöffel voll frisches Weizenöl gereicht. Das selbsthergestellte Öl war stark E-aktiv, es wurde übrigens verschiedenen Kliniken und Instituten zu Versuchszwecken zur Verfügung gestellt. In Deutschland hat u. a. die Breslauer Frauenklinik damit Versuche angestellt. Es ergibt sich hier die Fragestellung, ob im Weizenöl der E-Faktor für die Beseitigung des Adaptationsdefektes zu beschuldigen ist oder eher das im frischen Weizenöl stets vorhandene Carotin. Eine Fragestellung, die nur dann beantwortet werden könnte, wenn der E-Faktor in seiner isolierten Form, α-Tokopherol, gereicht worden wäre. Die Tatsache, daß auch die übrigen Fälle von Adaptationsdefekt durch große Weizenölgaben geheilt worden sind, spricht noch nicht dafür, daß das E-Vitamin in der Sehpurpurregeneration eine dem A-Vitamin ähnliche Rolle spielen würde. Immerhin stellt diese Frage eine Arbeitshypothese dar, die nur experimentell beantwortet werden kann.

Nicht minder interessant sind die Ergebnisse der Untersuchungen der Fälle pathologischer Schwangerschaften. Alle 3 Fälle von Hyperemesis gravid. und die beiden Fälle von Schwangerschaftsnephritis wiesen eine merkliche Verminderung der Dunkeladaptation nebst einer entsprechend niedrigen Lovibondwert im Blutserum auf. Eine stark unterernährte Patientin mit Hyperemesis gravid. wies starke Störung des Dämmerungssehens auf; bei den übrigen Patientinnen hat die Orientierungsstörung im Dunkeln keine so ausgeprägten Formen angenommen, doch wurden in jedem Falle subjektive Beschwerden angegeben. Die ersterwähnte Patientin zeigte eine Herabsetzung der Endempfindlichkeit bis nahe $^1/_5$ des normalen Wertes, während die übrigen Frauen eine Herabsetzung auf $^1/_3$ bis $^1/_4$ aufgewiesen haben. Auch in diesen Fällen war durch A-Vitaminzufuhr eine sofortige Beseitigung des Sehdefektes zu erzielen. Mit Ausnahme des schweren Hemeralopiefalles bei Hyperemesis gravid. haben wir die Weizenöltherapie auch in diesen Fällen versucht, und auch hier erwies sich dieses Öl bei der Hemeralopiebehandlung, wenigstens in großen Gaben, als günstig.

EDMUND und CLEMMESEN stellen sich die Frage, durch welchen Mechanismus bei Schwangerschaftstoxikosen eine Hemeralopie entsteht. Ausgegangen von der Tatsache, daß bei Leberstörungen und bei Magen-Darmkrankheiten das Auftreten von Hemeralopie ebenfalls beobachtet worden ist, nehmen diese Autoren bei Gestationskomplikationen eine Störung der A-Vitaminresorption an. Diese These wird von den genannten Autoren nicht durch experimentellen Nachweis unterstützt. Wir sind jedoch der Meinung, die Fragestellung kann auch eine andere Beantwortung finden. Vor allem ist vor Augen zu halten, daß schon BIRNBACHER und KLAFTEN und ich auch bei schwangeren Frauen, ohne Begleitkrankheiten, Hemeralopie auftreten sahen. Charakteristisch für alle diese Fälle war der quantitative Ernährungsdefekt. Alle betreffenden Patientinnen waren unterernährt, und es war bei ihnen anamnestisch eine qualitative Minderwertigkeit der Ernährunsgfaktoren zu eruieren; jedoch niemals so hohen Grades, daß dieser qualitativer und quantitativer Nahrungsmangel das Auftreten der Hemeralopie hätte erklären können. Es war hierzu unbedingt notwendig, noch einen anderen Krankheitsfaktor ausfindig zu machen, den wir in der Schwangerschaft gefunden zu haben glauben.

Unsere Erklärung beruht auf der Annahme, daß ein großer Teil des Vitaminbestandes des weiblichen Organismus zum Aufbau des fötalen Körpers verwendet wird, wodurch die Vitaminreserve, die sonst beim weiblichen Körper eine beträchtliche ist, durch eine Anforderung der Schwangerschaft stark in Anspruch genommen wird. Sämtliche Mitteilungen (BIRNBACHER, MERZ-WEIGANDT, FEIG, FUJIHIRA, JOACHIMOGLU und LOGARAS u. a.) weisen darauf hin, daß während bei den Kindern der Beteiligungsunterschied zwischen den beiden Geschlechtern ein geringer ist, wird dieser Unterschied im geschlechtsreifen Alter auf die Seite des Mannes stark verschoben. Man suchte dies einerseits damit zu erklären, daß man annahm, die Spermienproduktion benötige größere Vitaminmengen, andererseits auch durch die Annahme, das ausgeprägtere Fettdepot des Weibes enthalte eine hohe Vitaminreserve, die bei Vitaminknappheit der zugeführten Nahrung einen sicheren Schutz gegen Mangelphänomene bietet. Diese Erklärung wird durch die Beobachtung unterstützt, daß auch die schwersten Hemeralopieepidemien nur vereinzelte weibliche Fälle aufweisen. Demgegenüber steht die Tatsache, daß während der Schwangerschaft leichtere und schwerere Fälle von Hemeralopie spontan auftreten. Der Aufbau des fetalen Körpers geht mit hohem Vitaminverbrauch einher, und wenn diesem Verbrauch entsprechende Ersatzmengen nicht zugeführt werden, greift der Körper zu seiner Reserve, und im Notfalle zehrt er sie mehr oder weniger vollständig auf.

Diese Annahme kann durch mehrere Beobachtungen unterstützt werden. Vor allem haben wir gesehen, daß Adaptationsstörungen auch bei normalem Stoffwechsel, allein durch eine relative Unterernährung, hervorgerufen werden. Das Auftreten der Hemeralopie wird durch das qualitative Minderwertigwerden der Nahrung gegen das Frühjahr zu begünstigt, daher die von verschiedenen Autoren beschriebene Frühjahrsepidemien bei Lebensmittelknappheit. Daß diese Momente bei den reinen, unkomplizierten Schwangerschaftshemeralopien auch eine bedeutende Rolle spielen, wird durch unsere beiden Fälle nur unterstützt, noch mehr aber durch die Tatsache, daß auch die durch Gestationsstörungen bedingte Hemeralopie vorzüglich im Frühjahr aufzutreten pflegt.

Wir haben aber noch eine andere merkwürdige Tatsache beobachtet, die ein besonderes Interesse verdient. Wenn man schwangere Frauen gegen Ende der Schwangerschaft wahllos auf Dunkeladaptation untersucht, so sieht man eine von der Jahreszeit abhängige Schwankung der Adaptationsfähigkeit. Während im Sommer bis zur Mitte des Winters die Adaptationsfähigkeit der Norm entspricht, wird bei den Schwangeren deren Termin in die Monate bis zum Frühsommer fällt, die Zahl der subnormalen Adaptation immer häufiger. Bei diesen Fällen handelt es sich um ein geringes Sinken der Anfangsempfindlichkeit, ohne die Adaptationsbreite stark zu verflachen. Dementsprechend zeigt auch die Endempfindlichkeit ein paralleles Sinken. Unter den Fällen der subnormalen Adaptation begegnet man immer wieder besonders unterernährten Arbeiterfrauen, aber auch wie ich das öfters unter der armen Bevölkerung des Hochgebirges beobachten konnte, solche Fälle, bei welchen auch die Adaptationsbreite stark abgeflacht ist. Diese Werte sind meist so gehalten, daß sie kaum größere Orientierungsschwierigkeiten im Dunkeln verursachen. Echte Hemeralopiefälle sind dagegen, wie das auch

unsere Kasuistik zeigt, sehr selten. Mir scheint aber, das Problem steckt eher in den subnormalen und nicht in den echten Krankheitsfällen, weshalb die Eruierung der Verhältnisse auf größerer Basis sehr erwünscht wäre. Noch ist hervorzuheben, daß die Lovibondwerte der Carr-Priceschen Reaktion in diesen Fällen subnormale Zahlen ergeben haben. Es zeigte sich, obwohl mit einer nicht unbeträchtlichen Schwankung, daß zwischen Adaptationsbreite und Lovibondwert des Blutserums ein enger Parallelismus besteht, was durch die bekannte Rolle des A-Vitamins in der Sehpurpurregeneration gut zu erklären ist.

Wir haben noch eine weitere Beobachtung gemacht, die uns als klarer Hinweis dafür erscheint, daß der schwangere Organismus einen höheren Vitaminbedarf hat als der nichtschwangere weibliche Körper. Wir haben hierüber eine Reihe von Untersuchungen ausgeführt, die zum Teil noch im Gange sind und die den entsprechenden Beweis zu erbringen trachten. Dies scheitert jedoch einigermaßen an der Tatsache, daß man Fälle, welche für derartige Untersuchungen geeignet sind, äußerst selten findet. Wir haben normale, unterernährte Personen mit einer subnormalen Adaptation, ebenso schwangere Frauen mit ähnlicher Adaptationskurve, bei gleicher Kost und Lebensverhältnissen, zu gleicher Jahreszeit, mit gleicher Quantität A-Vitamin parenteral behandelt. Während 40000 Einheiten bei schwangeren Frauen die Adaptation für durchschnittlich 6 Tage auf einer normalen Höhe zu halten vermochten, konnte die gleiche Quantität A-Vitamin die Adaptation bei nichtschwangeren Frauen für 3—6mal so lange Zeit auf gleicher Höhe halten.

Aus unseren früheren Versuchen über Gewebezüchtung in vitro können wir viele Anhaltspunkte zitieren, die uns diese unsere Auffassung unterstützen. Wir haben an Gewebeexplantaten vielfach zeigen können, daß Vitaminzutat die Proliferation der Elemente stark unterstützt. Die Vitamine sind Katalysatoren in ihren Einzelheiten noch nicht bekannter Zellfunktionen, deren eminente Erscheinung eben die Proliferation ist. Die embryonalen Zellen sind Elemente mit hoher proliferativer Aktivität, deren Vitaminbedarf ein viel höherer ist als der von Erwachsenenzellen. Während im männlichen Organismus die anstrengende Körperarbeit und die Spermienbildung einen höheren Vitaminbedarf beansprucht, ist die Periode des höheren Vitaminbedarfes bei der Frau durch die Schwangerschaft gegeben. Bei knapper Vitaminzufuhr wird der weibliche Körper während der Schwangerschaft leicht seiner Vitaminreserve beraubt, was, besonders bei gleichzeitig quantitativem Nahrungsmangel, merkliche Störungen hervorrufen kann.

Unsere Untersuchungen weisen vor allem darauf hin, daß die Bestimmung der Dunkeladaptation ein leicht durchführbares klinisches Untersuchungsmittel darstellt, mit dessen Hilfe man den jeweiligen Stand eines beginnenden A-Mangels nachweisen kann. Gleichzeitig sollen unsere Ergebnisse als Mahnung dienen, daß der weibliche Organismus während der Schwangerschaft mit höheren Vitaminwerten versehen werden muß als unter normalen Lebensbedingungen.

Literatur: BIRNBACHER, Die epidemische Mangelhemeralopie. Berlin: S. Karger 1927. — BIRNBACHER u. KLAFTEN, Z. Augenheilk. **51**, 309 (1923). — EDMUND u. CLEMMESEN, Acta med. scand. (Stockh. **1936** Nr 84, 69. — FEIG, Poln. Ophthalm.-Kongr., 20. Sept. 1924. — FUJIHIRA, Jahresvers. d. Jap. Opthalm. Ges. Kyoto 1922. — GELLER, Arch. Gynäk. **156**, 345 (1934). — JOACHIMOGLU u. LOGARAS, Dtsch. med. Wschr. **1933**, Nr 27. — JUHÁSZ-SCHÄFFER, Klin. Wschr. **1931**, 1364 — Virchows Arch. **281**, 3 (1931) — Erg. inn. Med. **45**, 129 (1933).

TAKATA-REAKTION UND BLUTEIWEISSFRAKTIONEN.

Von

F. WUHRMANN und F. LEUTHARDT.

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. W. LÖFFLER).

Im Anschluß an Untersuchungen über die Bluteiweißkörper bei Gerinnungsstörungen, welche der eine von uns (W.[1]) vom funktionellen Verhalten der Thrombocyten aus angegangen hatte, haben wir durch Bestimmung der Löslichkeitskurven der Gesamtproteine im Blutplasma wertvolle Einblicke in das Verhalten der Plasmaproteine bei verschiedenen Krankheitszuständen gewinnen können. Darüber soll an anderer Stelle ausführlich berichtet werden[2]. Wir wollen hier einige Befunde über die Veränderung der Plasmaeiweißkörper bei positiver Takata-Reaktion mitteilen.

Die Takata-Ara-Reaktion in der Modifikation nach JEZLER[3] hat sich auch an unserer Klinik schon lange als wertvolle Ergänzung der Funktionsprüfungen bei Leberaffektionen erwiesen. Ohne daß eine Spezifität nachzuweisen wäre, ist diese Flockungsreaktion bei der Diagnose von Leberparenchymschädigungen, namentlich bei der alkoholischen Lebercirrhose, im Zusammenhang mit dem klinischen Befund von unbestreitbarem Wert. Über das Zustandekommen der Takata-Reaktion existiert ein ausgedehntes Schrifttum, auf das wir aber hier nicht im einzelnen eingehen wollen. Die meisten Autoren stellen die Verschiebung des Albumin-Globulinquotienten zugunsten des leichter fällbaren Globulinanteils in den Vordergrund und suchen die Erklärung in der dadurch erhöhten Fällungslabilität der Eiweißkörper. Es besteht aber kein strenges Parallelgehen der Takata-Reaktion weder mit dem Globulingehalt oder dem Albumin-Globulinquotienten, noch mit dem Gesamteiweißgehalt, so daß die Frage nach der Natur der Veränderungen im Blutplasma, die den positiven Ausfall der Takata-Reaktion bedingen, noch offen geblieben ist. Man muß annehmen, daß die zugrunde liegenden Faktoren mit den gewöhnlichen Methoden der Eiweißfraktionierung gar nicht erfaßt werden können (SEILER und REHN[4]) oder sich nur in der Änderung wenig spezifischer Eigenschaften des Serums äußern, wie z. B. der Viscosität (KAUNITZ und KENT[5]), deren Zurückführung auf bestimmte chemische Veränderungen schwierig ist.

Wir haben durch Anwendung einer verfeinerten Methodik der Aussalzung ein ganz typisches Verhalten der Plasmaproteine in Takata-positiven Blutsera beobachtet, über das wir im folgenden kurz berichten wollen.

Die von uns angewandte Methodik ist von BUTLER und MONTGOMERY[6] bei Untersuchungen der Löslichkeit der Gesamtproteine des Blutplasmas in Abhängigkeit von der Salzkonzentration verwendet worden. Außer in einer Arbeit von KYDD[7] über das Auftreten des Bence-Jonesschen Eiweißkörpers im Serum von Myelomkranken hat man sie anscheinend noch nie zu klinischen Fragestellungen herangezogen. Statt bei wenigen, willkürlich gewählten Salzkonzentrationen die ausfallenden Proteine zu bestimmen, wird der Verlauf der Löslichkeit bei konstantem p_H über einen großen Konzentrationsbereich (bis zur vollständigen Aussalzung aller Proteine) ermittelt.

Wir verwenden zum Aussalzen Gemische von primärem und sekundärem Kaliumphosphat vom p_H 6,5 über einen Konzentrationsbereich von 0,6 Mol H_3PO_4 im Liter bis zu 3 Mol H_3PO_4 in etwa 30 gleichmäßig abgestuften Einzelkonzentrationen. Das Verhältnis der Salzlösung zum Blutplasma ist so groß gewählt, daß bei der Fällung weder eine Veränderung der Phosphatkonzentration noch des p_H eintritt. Wenn wir die Menge des in Lösung bleibenden Proteinstickstoffes gegen die Salzkonzentration auftragen, erhalten wir eine Kurve von charakteristischem Verlauf, die wir als „Löslichkeitskurve" oder „Aussalzungskurve" bezeichnen wollen.

Es sind in den letzten Jahren von physikalisch-chemischer Seite eine große Zahl sorgfältiger Untersuchungen über die Löslichkeit reiner Eiweißkörper in konzentrierten Salzlösungen ausgeführt worden. Es hat sich dabei gezeigt, daß zwischen der Salzkonzentration und der Löslichkeit des Proteins eine außerordentlich einfache Beziehung besteht. Wenn man nämlich den Logarithmus der Löslichkeit gegen die Salzkonzentration aufträgt, erhält man eine Gerade, d. h. die Eiweißlöslichkeit nimmt bei zunehmender Salzkonzentration nach einem einfachen Exponentialgesetz ab (vgl. z. B. E. J. COHN[8]). Wenn man also bei einem Gemisch von Eiweißkörpern, die sich durch ihre Aussalzbarkeit unterscheiden, die im Experiment gefundene Löslichkeit der Gesamtproteine gegen die Phosphatkonzentration aufträgt, wird man eine Kurve erwarten, die



